

Легочная гиперинфляция и риск переломов у больных хронической обструктивной болезнью легких

Е.В.Кочетова

ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»: 185910, Россия, Республика Карелия, Петрозаводск, просп. Ленина, 33

Резюме

Целью исследования явилось изучение у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) легочной гиперинфляции (ЛГ) и риска переломов с помощью компьютерной программы FRAX. *Материалы и методы.* Обследованы пациенты с ХОБЛ ($n = 125$: мужчины с длительным стажем курения; индекс курильщика — 240, стаж курения — 40 пачко-лет). Оценка 10-летнего риска остеопоротических переломов проводилась с помощью компьютерной программы FRAX. Исследование функции внешнего дыхания проводилось на многомодульной установке MasterLab (Erich Jaeger, Германия). *Результаты.* Показатели ЛГ возрастали по мере усугубления стадии ХОБЛ. Максимальный уровень общей емкости легких (ОЕЛ) наблюдался у пациентов с ХОБЛ IV стадии — $131,43 \pm 38,99\%$. При III стадии ХОБЛ ОЕЛ составляла $126,68 \pm 21,58\%$, при II стадии — $115,39 \pm 23,68\%$. ОЕЛ достоверно возрастала с ухудшением стадии ХОБЛ ($p < 0,05$). В группе лиц с уровнем остаточного объема легких (ООЛ) $< 200\%$ долж. высокий риск (> 3) перелома шейки бедра выявлен у 24,24 % больных, с уровнем ООЛ $> 200\%$ долж. — у 45,71 %. *Заключение.* Показатели ЛГ и высокий риск переломов были максимальными у больных IV стадии ХОБЛ.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гиперинфляция, риск переломов, FRAX.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-336-339

Lung hyperinflation and the risk of fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease

E.V.Kochetova

Petrozavodsk State University: 33, Lenina av., Petrozavodsk, Republic of Karelia, Russia

Summary

The purpose of this study was to investigate an association between lung hyperinflation and the risk of bone fracture in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Methods.* The study involved 125 smokers with COPD. The patients treated with systemic steroids were excluded from the study. Lung function and bone mineral density were measured in all the patients. The risk of osteoporotic bone fractures was calculated by FRAX tool. *Results.* Lung hyperinflation increased according to the COPD stage. The highest total lung capacity (TLC) was observed in patients with 4 stage COPD ($131.43 \pm 38.99\%$ pred.) followed by $126.68 \pm 21.58\%$ pred. in 3 stage COPD and $115.39 \pm 23.68\%$ pred. in 2 stage COPD ($p < 0.05$). The highest risk of hip fracture (> 3) was calculated for 24.24% of patients with residual lung volume (RV) $< 200\%$ pred. and for 45.71% of patients with RV $> 200\%$ pred. *Conclusions.* The risk of hip fracture was significantly associated with the severity of hyperinflation in COPD patients. The highest risk of fractures was found in patients with 4 stage COPD.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, hyperinflation, risk of fractures, FRAX.

Современное представление о хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) затрагивает не только выраженность бронхиальной обструкции, которая традиционно определяла степень тяжести ХОБЛ, но и легочную гиперинфляцию (ЛГ) — повышенную воздушность легочной ткани. Данный феномен связан с неполным опорожнением альвеол во время выдоха и является основой воздушной ловушки. Отражением ЛГ является увеличение объемов легких — функциональной остаточной емкости (ФОЕ), остаточного объема (ООЛ), общей емкости (ОЕЛ) легких и снижение инспираторной емкости [1–3]. Интересным аспектом патогенеза ЛГ является связь ЛГ с системными эффектами ХОБЛ — ЛГ ассоциирована с системным воспалением при ХОБЛ [4]. Остеопороз как проявление системного эффекта ХОБЛ и важнейшего коморбидного состояния привлекает все большее внимание исследователей. Эмфизематозный фенотип ХОБЛ часто сочетается с остеопорозом [5–7]. Представляет интерес

изучение ЛГ и остеопороза, а также связь ЛГ и риска остеопоротических переломов у больных ХОБЛ.

Согласно рекомендациям Международной ассоциации по остеопорозу (IOF) и Всемирной организации здравоохранения, риск перелома, связанного с хрупкостью костей, должен выражаться в виде абсолютного риска, т. е. вероятности события за 10-летний период. Перспективным методом оценки остеопоротических переломов является компьютерная программа FRAX (2008), с помощью которой рассчитывается 10-летняя вероятность перелома шейки бедра (ПШБ) и других типичных переломов, связанных с остеопорозом [8–10]. FRAX включает показатель минеральной плотности костной ткани (МПКТ) шейки бедра, а также возраст, пол, рост, массы тела и 7 наиболее значимых клинических факторов риска — предшествующий перелом, перелом бедра у родителей, курение, лечение глюкокортикостероидами (ГКС), ревматоидный артрит, вторичный остеопороз, прием алкоголя > 3 доз в день.

Абсолютный риск для ПШБ > 3 является высоким [11].

Целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи показателей ЛГ и риска остеопоротических переломов, а также оценка ЛГ в зависимости от стадии ХОБЛ.

Материалы и методы

Обследованы больные ХОБЛ ($n = 125$: мужчины с длительным стажем курения: индекс курильщика — 240; 40 пачко-лет (30–47); средний возраст $61,2 \pm 5,7$ года); II стадия выявлена у 48 больных; III — у 61; IV — у 16 больных ХОБЛ). Исследование одобрено Этическим комитетом ГБУЗ Республики Карелия «Республиканская больница им. В.А.Баранова».

При постановке диагноза за основу взята классификация Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for chronic obstructive lung disease — GOLD*, 2009).

Из исследования были исключены лица, получавшие в качестве базисной терапии системные ГКС и имевшие другие сопутствующие заболевания, которые могли оказывать самостоятельное влияние на метаболизм костной ткани.

Исследование функции внешнего дыхания проводилось на многомодульной установке *MasterLab* (*Jaeger*, Германия). Газообмен оценивался с помощью комплекса *Easy Blood Gas* (*Medica Corp.*, США), а также пульсоксиметров.

Исследование функции внешнего дыхания включало проведение спирометрии, общей бодиплетизмографии (измерение ФОЕ, определение жизненной емкости легких, ОЕЛ, ООЛ, исследования диффузионной способности легких (DL_{CO}) и ее отношения к альвеолярному объему). Также исследованы показатели газообмена (PaO_2 , $PaCO_2$, SaO_2), толерантности к физической нагрузке при проведении 6-минутного шагового теста и степень одышки (по шкале MRC).

Исследование МПКТ поясничного отдела позвоночника в прямой проекции и проксимального отдела бедренной кости (шейка, область Варда, большой вертел) проводилось методом рентгеновской абсорбциометрии на денситометре *Lunar DPX-NT* (*General Electric Company*, США). МПКТ выражено стандартным отклонением (SD) от нормативных показателей пиковой костной массы (Т-критерий). Остеопения диагностирована при значениях Т-критерия от -1 до $-2,5$ SD, остеопороз — при $SD < -2,5$.

Оценка 10-летнего риска остеопоротических переломов рассчитывалась с помощью компьютерной программы FRAX. У всех пациентов оценены факторы риска остеопороза, включенные в методику оценки 10-летнего риска остеопоротических переломов (FRAX, 2008): возраст, пол, предшествующие переломы; перелом бедренной кости у родителей; курение, злоупотребление алкоголем; прием ГКС, ревматоидный артрит. Для расчета риска по методике FRAX использовался Т-критерий по шейке бедренной кости.

Результаты исследования обработаны с помощью IBM-совместимого компьютера с процессором *Pentium* с использованием *Microsoft Office Excel* (2003) и пакета статистических программ *Statistica 6.0*. Перед проведением статистического анализа количественные признаки проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для нормально распределенных признаков определены средние величины и стандартное отклонение ($M \pm s$, где M — среднее арифметическое, s — стандартное отклонение), для признаков, распределенных отклонительно от нормального, — медиана и интерквартильный размах ($A (L-H)$, где A — медиана, L — нижний квартиль, H — верхний квартиль). Статистический анализ проводился непараметрическими методами — сравнение методами ANOVA Краскела–Уоллиса (для ≥ 3 независимых групп), Манна–Уитни (для 2 независимых групп), Уилкоксона (для 2 зависимых групп) и анализ корреляции методом Спирмена (*О.Ю.Реброва*, 2003).

Результаты и обсуждение

Показатели ЛГ легких возрастали по мере усугубления стадии ХОБЛ. Максимальный уровень ОЕЛ наблюдался у пациентов с ХОБЛ IV стадии ($131,43 \pm 38,99$ %). ОЕЛ при III стадии ХОБЛ составляла $126,68 \pm 21,58$ %, при II стадии — $115,39 \pm 23,68$ % (табл. 1). ОЕЛ достоверно возрастала с ухудшением стадии ХОБЛ ($p < 0,05$). В ходе исследования выявлено достоверное возрастание ООЛ по мере ухудшения стадии ХОБЛ ($p < 0,001$). Так, у пациентов с ХОБЛ II стадии ООЛ составил $176,6 \pm 62,37$ %, III стадии — $226,19 \pm 51,63$ %, IV стадии — $271,76 \pm 60,5$ % (см. табл. 1).

Минимальный уровень ООЛ / ОЕЛ ($138,51 \pm 28,9$ %) наблюдался у пациентов с ХОБЛ II стадии, в случае III стадии — $164,82 \pm 24,51$ %, а максимальный уровень ООЛ / ОЕЛ у пациентов с ХОБЛ IV стадии составил $192,54 \pm 34,41$ % (см. табл. 1).

Установлены достоверные корреляционные связи ООЛ / ОЕЛ и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) (обратная связь средней силы $r = -0,4$; $p < 0,05$) и ООЛ / ОЕЛ и DL_{CO} ($r = -0,39$; $p < 0,05$).

По уровню ООЛ все пациенты были разделены на 2 группы: 1-я — > 200 %_{долж.}, 2-я — < 200 %_{долж.}. В группе лиц с уровнем ООЛ < 200 %_{долж.} высокий риск (> 3) ПШБ был выявлен у 24,24 % больных, > 200 %_{долж.} — у 45,71 % (табл. 2).

Таблица 1
Показатели ЛГ у больных ХОБЛ; %
Table 1
Lung hyperinflation parameters in patients with COPD, %

Стадия ХОБЛ	ОЕЛ	ООЛ	ООЛ / ОЕЛ
II	$115,39 \pm 23,68$	$176,60 \pm 62,37^*$	$138,51 \pm 28,92$
III	$126,68 \pm 21,58$	$226,19 \pm 51,63^{**}$	$271,76 \pm 60,5^*$
IV	$131,43 \pm 38,99$	$271,76 \pm 60,5^{**}$	$192,54 \pm 34,42^*$

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.
Notes. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$.

Таблица 2
Риск ПШБ и частота остеопороза
в зависимости от уровня ООЛ; %
Table 2
The risk of hip fracture and prevalence of osteoporosis
in dependence on RV, %

ООЛ	Высокий риск ПШБ, % (FRAX)	Частота остеопороза шейки бедра по данным денситометрии
< 200	24,24	3,03
> 200	45,71	22,86

Больные ХОБЛ II стадии с высоким уровнем ООЛ составили 35,29 %, III стадии — 67,65 %.

При исследовании корреляционных связей между МПКТ и показателями ЛГ установлены достоверные корреляционные связи ООЛ с МПКТ (обратная связь средней силы $r = -0,43$; $p < 0,05$ — для МПКТ области Варда; обратная связь средней силы $r = -0,38$; $p < 0,05$ — для МПКТ бедра в целом). Коэффициент корреляции между ОЕЛ и МПКТ поясничного отдела позвоночника составил $-0,42$ ($p < 0,05$).

Установлены достоверные корреляционные связи ООЛ / ОЕЛ и ОФВ₁ (обратная связь средней силы $r = -0,4$; $p < 0,05$) и ООЛ / ОЕЛ и DL_{CO} (обратная связь средней силы $r = -0,39$; $p < 0,05$).

Согласно современной концепции, ХОБЛ относится к системным заболеваниям, атрибутом которого является системное воспаление [12]. Наиболее ярким фенотипом ХОБЛ с системными проявлениями является эмфизематозный. Не случайно именно с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ ассоциирована частота такого коморбидного состояния, как остеопороз. Выраженность эмфиземы коррелирует с потерей костной массы, а также с уровнем интерлейкинов-1 β , -6 и фактора некроза опухоли- α [13].

Механизм взаимосвязи ЛГ и остеопороза многогранен. С одной стороны, имеет значение роль системного воспаления, с другой — пациенты с ЛГ вынуждены ограничивать физическую активность в связи с тяжелой одышкой. Малоподвижный образ жизни больных ХОБЛ усугубляет порочный круг — остеопороз прогрессирует, риск переломов возрастает. Возникновение переломов, кроме длительной иммобилизации, приводит к еще более значимому ухудшению легочной функции, серьезно влияя на прогноз [14].

Заключение

По результатам исследования у больных ХОБЛ установлены достоверные корреляционные связи показателей ЛГ с МПКТ. В связи с более высоким риском остеопоротических переломов пациенты с высоким уровнем ООЛ являются достаточно уязвимыми в отдаленном будущем.

На основании изложенного сделаны следующие выводы:

- показатели ЛГ были максимальными у больных ХОБЛ IV стадии;

- в ходе исследования выявлено достоверное возрастание ООЛ и ОЕЛ по мере ухудшения стадии ХОБЛ;
- в группе лиц с уровнем ООЛ > 200 %долж. высокий риск ПШБ выявлен у 45,71 %, с уровнем ООЛ < 200 %долж. — у 24,24 %;
- установлены достоверные корреляционные связи показателей ЛГ с МПКТ.

Конфликт интересов отсутствует.

The authors do not have any conflict of interest.

Литература

- Авдеев С.Н. Легочная гиперинфляция у больных ХОБЛ. *Практическая пульмонология* 2006; 2: 11–16.
- O'Donnell D.E. Dynamic lung hyperinflation and its clinical implication in COPD. *Rev. Mal. Respir.* 2009; 26: 19–29.
- O'Donnell D.E. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 180–184.
- Gatta D., Aliprandi G., Pini L. et al. Dynamic pulmonary hyperinflation and low grade systemic inflammation in stable COPD patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011; 15 (9): 1068–1073.
- Bon J., Fuhrman C.R., Weissfeld J.L. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (7): 885–890.
- Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (5): 598–604.
- Bon J.M., Zhang Y., Duncan S.R. et al. Plasma inflammatory mediators associated with bone metabolism in COPD. *COPD*. 2010; 7 (3): 186–191.
- Kanis J.A., Gluer C.C. For the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis Int.* 2000; 11: 192–202.
- Kanis J.A., Black D., Cooper C. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2002; 3: 527–536.
- Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. FRAXTM and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int.* 2008; 19 (4): 385–397.
- Siminosky K., Leslie W.D., Frame H. et al. Recommendation for bone mineral density reporting in Canada. *Can. Ass. Radiol. J.* 2005; 56 (3): 178–188.
- Авдеев С.Н. Хроническая обструктивная болезнь легких как системное заболевание. *Пульмонология*. 2007; 2: 104–116.
- Bai P., Sun Y., Jin J. et al. Disturbance of the OPG / RANK / RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. *Respir. Res.* 2011, 12: 157.
- Ensrud K.E., Thompson D.E., Cauley J.A. et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000, 48: 241–249.

Поступила 24.02.16
 УДК 616.24-036.12-06:616.71-001.5

References

- Avdееv S.N. Pulmonary hypertension in patients with COPD. *Prakticheskaya pul'monologiya* 2006; 2: 11–16 (in Russian).

2. O'Donnell D.E. Dynamic lung hyperinflation and its clinical implication in COPD. *Rev. Mal. Respir.* 2009; 26: 19–29.
3. O'Donnell D.E. Hyperinflation, dyspnea, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006; 3: 180–184.
4. Gatta D., Aliprandi G., Pini L. et al. Dynamic pulmonary hyperinflation and low grade systemic inflammation in stable COPD patients. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2011; 15 (9): 1068–1073.
5. Bon J., Fuhrman C.R., Weissfeld J.L. Radiographic emphysema predicts low bone mineral density in a tobacco-exposed cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (7): 885–890.
6. Han M.K., Agusti A., Calverley P.M. et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (5): 598–604.
7. Bon J.M., Zhang Y., Duncan S.R. et al. Plasma inflammatory mediators associated with bone metabolism in COPD. *COPD.* 2010; 7 (3): 186–191.
8. Kanis J.A., Gluer C.C. For the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis Int.* 2000; 11: 192–202.
9. Kanis J.A., Black D., Cooper C. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2002; 3: 527–536.
10. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int.* 2008; 19 (4): 385–397.
11. Siminosky K., Leslie W.D., Frame H. et al. Recommendation for bone mineral density reporting in Canada. *Can. Ass. Radiol. J.* 2005; 56 (3): 178–188.
12. Avdeev S.N. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disorder. *Pul'monologiya* 2007; 2: 104–116 (in Russian).
13. Bai P., Sun Y., Jin J. et al. Disturbance of the OPG / RANK / RANKL pathway and systemic inflammation in COPD patients with emphysema and osteoporosis. *Respir. Res.* 2011; 12: 157.
14. Ensrud K.E., Thompson D.E., Cauley J.A. et al. Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2000; 48: 241–249.

Received February 24, 2016

UDC 616.24-036.12-06:616.71-001.5

Информация об авторе

Кочетова Екатерина Викторовна – к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»; тел.: (8142) 76-44-45; e-mail: 67011@mail.ru

Author information

Kochetova Ekaterina Viktorovna, PhD, Associate Professor at Department of Hospital Internal Medicine, Petrozavodsk State University; tel.: (8142) 76-44-45; e-mail: 67011@mail.ru